

METHYLENE-INDOLINES, INDOLENINES et INDOLENINIUMS-II. (1) ACTION DE REACTIFS REDUCTEURS 2. TABERSONINE : RELATIONS AVEC LA VINCAMINE.

par Pierre Maupérin, Jean Lévy et Jean Le Men

Laboratoire de Transformations et Synthèse de Substances Naturelles
U. E. R. de Pharmacie, 51 rue Cognacq-Jay, 51-REIMS (FRANCE)

(Received in France 5 February 1971; received in UK for publication 16 March 1971)

Dans la communication précédente est présentée la transformation de l'akuammicine en descarbonylgéissoschizine et "picramine". La tabersonine 1a (2) subit des réarrangements très comparables, qui font l'objet du présent travail : cet alcaloïde est transformé in vitro en une étape en le composé 6a, possédant le squelette séco-1, 16 épi-21 vincamine, et en "vincamsonine" 7a. La vincamsonine 7a représente une forme stabilisée de l'intermédiaire réactionnel 3a, très proche de l'intermédiaire biogénétique 4b entre les alcaloïdes des types "vincamine" et "tabersonine" suggéré (3) par WENKERT.

Le zinc dans l'acide sulfurique aqueux transforme principalement la tabersonine 1a en dihydro-2 β H, 16 β H tabersonine 5 (2b, 4) par réduction de la forme indoléinium 2a engendrée en milieu acide minéral. L'utilisation d'acide acétique modifie radicalement, ici encore, le cours de la réaction :

Une solution de chlorhydrate de tabersonine dans l'acide acétique, chauffée à 100° pendant 4 heures en présence de zinc pulvérulent et de CuSO₄, fournit un mélange dont les trois constituants principaux sont séparés par chromatographie préparative sur couche de silice. Ce sont des isomères ayant gagné deux atomes d'hydrogène par rapport à la tabersonine 1a. Deux d'entre eux possèdent des spectres U. V. indoliniques, le troisième, un spectre U. V. indolique.

Indoline minoritaire : dihydro-2, 16 tabersonine 5

Ce dérivé n'est isolé ici qu'avec un rendement de 1% et identifié par ses constantes physiques, ses caractéristiques spectrales et une comparaison directe avec un échantillon de dihydro-2 β H, 16 β H tabersonine authentique.

Indole majoritaire 6a (Rendement 16%)

Ce composé, F. 119-120°, (α)_D -21° (5), λ max nm (log ϵ) 226(4, 57), 273(3, 81), 284(3, 83), 292(3, 75), ν_{CO} 1725 cm⁻¹, ν_{NH} 3440 cm⁻¹, présente sur son spectre de masse les pics m/e 338 (M⁺, C₂₁H₂₆O₂N₂), 337 (M-1), 265 (M - CH₂COOCH₃), 169-170 qui suggèrent la structure 6a. Soumis à une hydrogénation catalytique en présence de platine Adams, l'ester 6a fournit un composé dihydrogéné qui n'a pu être cristallisé, (α)_D -72°, λ max nm (log ϵ) 226

(4, 50), 284 (3, 80), 291 (3, 73), ν_{CO} 1735 cm^{-1} , ν_{NH} 3455 cm^{-1} et qui présente sur son spectre de masse les pics m/e 340 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$), 339(M-1), 267(M- $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 197, 169-170, 124, en accord avec la structure 6b. Les spectres I. R., U. V. et de masse de ce dérivé s'avèrent en fait identiques à ceux du composé 6b (racémique) synthétisé par KUEHNE (6, 7), et il ne peut en être différencié par chromatographie sur couche mince. Le passage de la tabersonine 1a à l'ester indolique 6a s'accompagne donc ici de l'inversion du centre d'asymétrie C-21. Si l'on note que KUEHNE a réalisé la transformation de 6b racémique en (\pm) vincamine le présent travail constitue formellement une voie d'hémisynthèse de la (+)-vincamine naturelle à partir de la (-)-tabersonine.

Indoline majoritaire : "vincamsonine" 7a (Rendement 53%)

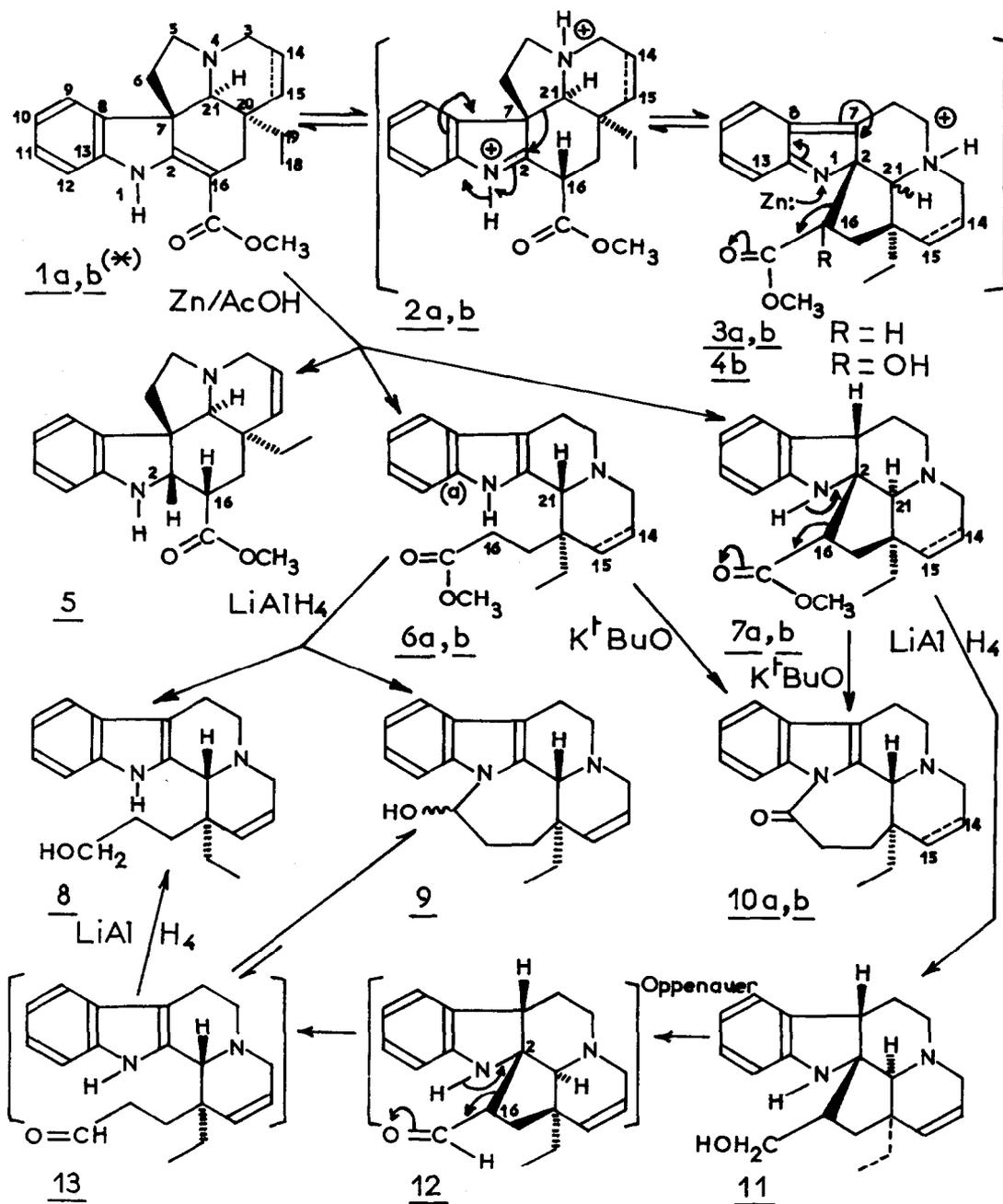
A ce dérivé, F. 106°, (α)_D +35°, λ max nm (log ϵ) 247(3, 91), 299(3, 47), ν_{CO} 1725 cm^{-1} , ν_{NH} 3450 cm^{-1} , pics m/e 338 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$), 309(M- C_2H_5), 279(M- COOCH_3), 170, est attribuée la structure 7a, avec la configuration absolue indiquée, en accord avec les résultats présentés ci-dessous, ainsi que dans les communications précédente et suivante. Le nom de "vincamsonine" est proposé pour ce composé, qui possède le squelette du composé 4a, intermédiaire biogénétique possible entre la vincamine et la tabersonine (alcaloïde de l'Amsonia tabernaemontana).

L'hydrogénation catalytique de la vincamsonine 7a en présence de platine Adams permet d'isoler la dihydro-14, 15 vincamsonine 7b, F. 71-72°. (α)_D +8°, λ max nm (log ϵ) 248(3, 93), 299(3, 49), ν_{CO} 1740 cm^{-1} . La dihydro-14, 15 tabersonine 1b, chauffée dans l'acide acétique en présence de zinc pulvérulent dans les mêmes conditions expérimentales que la tabersonine fournit les composés 7b (Rendement 31%) et 6b (Rendement 13%).

Mécanisme : un mécanisme semblable à celui proposé dans le cas de l'akuammicine (1) est suggéré : l'intermédiaire 3a, formé en milieu acide organique à partir de 2a (ou directement à partir de 1a) peut rationaliser la formation simultanée des composés indolinique 7a et indolique 6a. La vincamsonine 7a serait formée par la réduction "1-4" des doubles liaisons conjuguées 1-13 et 8-7. La participation du groupement ester méthylique dans une telle réduction, telle qu'elle est figurée sur la formule 3a rend compte de la rupture de la liaison 2-16 et de la formation de l'ester indolique 6a. Contrairement à ce qui était observé dans le cas de l'akuammicine (au niveau du carbone 3), l'inversion du carbone 21 intervient ici de manière prépondérante.

Relations entre l'ester indolique 6a et la vincamsonine 7a

La réduction de l'ester 6a au moyen de LiAlH_4 engendre deux dérivés auxquels sont attribuées respectivement les structures 8 et 9, sur la base de leurs spectres de masse, notamment. La formation de 9 s'interprète (8) par une participation de l'azote N_a à la réaction.



$(*)$ a: Δ -14,15
 b: 14 15 - H₂

Ces deux mêmes composés indoliques 8 et 9 sont isolés lorsque le vincamsonol 11, F 126°, (α)_D -21°, λ max nm (log ϵ) 250(3, 99), 301(3, 62), M⁺310 (C₂₀H₂₆O N₂), obtenu par action de LiAlH₄ sur la vincamsonine 7a, est soumis successivement à une réaction d'Oppenauer et à une réduction par LiAlH₄. Ils sont formés ici tous deux à partir de l'aldéhyde indolique 13, résultant de la fragmentation de l'aldéhyde indolinique 12; ces deux aldéhydes ne sont pas isolés. Le passage par une indolénine (flèches sur la formule 12) en présence de K^tBuO interprète en outre l'épimérisation de C-21, qui accompagne cette réaction.

Soumis l'un et l'autre à l'action de K^tBuO dans le benzène anhydre à l'ébullition, l'ester indolique 6a et la vincamsonine 7a donnent tous deux naissance à un même dérivé, qui n'a pu être cristallisé, (α)_D +98°, auquel est attribuée la structure 10a (déhydro-14, 15 épi-21 homo éburnamonine) sur la base de ses caractéristiques spectrales : M⁺306 (C₂₀H₂₂O N₂), λ max nm (log ϵ) 242(4, 05), 266(3, 89), 293(3, 63), 303(3, 62) - spectre U. V. de type éburnamonine (9) - ν_{CO} 1700 cm⁻¹. La configuration 21 β H est attribuée à ce composé par analogie avec la formation des composés 8 et 9 et suppose ici l'épimérisation de l'indolénine formée par le mécanisme indiqué sur la formule 7a.

Le lactame dihydrogéné 10b, F 152°, (α)_D +15°, λ max nm (log ϵ) 241(4, 19), 267(4, 07), 293(3, 70), 300(3, 66), ν_{CO} 1700 cm⁻¹ est obtenu, soit par l'hydrogénation catalytique de 10a, soit encore par traitement des esters 6b ou 7b au moyen de K^tBuO dans le benzène à l'ébullition.

Les résultats présentés dans la communication suivante confirment la structure et la configuration proposées pour la vincamsonine 7a (10) (11).

NOTES ET REFERENCES

- (1) Partie I : communication précédente.
- (2) a) M.-M. Janot, H. Pourrat et J. Le Men, Bull. Soc. Chém. France, p. 707(1954)
b) M. Plat, J. Le Men, M.-M. Janot, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, L. J. Durham, Y. Nakagawa et C. Djerassi, Tetr. Lett., p. 271 (1962).
- (3) E. Wenkert et B. Wickberg, J. Amer. Chem. Soc., 87, 1580 (1965).
- (4) L. Olivier, F. Quirin, P. Maupérin, J. Lévy et J. Le Men, C. R. Acad. Sc. Paris, 270, 1667 (1970).
- (5) Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le méthanol.
- (6) M. Kuehne, Lloydia 27, 435 (1964); J. Amer. Chem. Soc., 86, 2946 (1964); U. S. Patent N°3, 454, 583.
- (7) Nous adressons nos remerciements au Dr. M. E. Kuehne, qui a aimablement adressé un échantillon de 6b racémique.
- (8) M. F. Bartlett et W. I. Taylor, J. Amer. Chem. Soc., 82, 5941 (1960).
- (9) N. Neuss, Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids, Ely Lilly and Company, Indianapolis 6, Indiana, U. S. A.
- (10) Une partie de ce travail a été présentée au Symposium sur la chimie des Alcaloïdes, Manchester, 9-11 avril 1969.
- (11) Nous remercions Monsieur le Professeur Janot de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.